

論 文 内 容 要 旨

題 目

*Porphyromonas gingivalis* infection alters microRNA composition in extracellular vesicles

(*Porphyromonas gingivalis*感染は細胞外小胞のmicroRNA構成を変化させる)

著 者

吉田 佳世

内容要旨

(目的) 歯周病は*Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) を主な病原細菌とする慢性炎症疾患である。歯周病患者の口腔内では、免疫細胞の組成や自然免疫レセプターシグナルが変化しており、複雑な細胞間相互作用の変化が歯周病の病態形成に関与していることが報告されている。また、歯周病患者の唾液中では特定のmicroRNA (miRNA) が増加していることが報告されており、このようなmiRNAが口腔内の細胞間相互作用や病態形成に関与していると考えられる。細胞外へのmiRNAの分泌は、細胞外小胞 (extracellular vesicles : EVs) を介しておこなわれ、EVs中のmiRNAが様々な免疫応答や炎症反応を制御していることが知られている。しかしながら、*Pg*の感染によってEVs中のmiRNAの構成がどう変化するか、その変化が歯周病の病態形成にどのような影響を与えるかについては不明である。そこで、本研究では*Pg*感染細胞由来のEVs (*Pg*-EVs) 中のmiRNAを網羅的に同定し、これらのmiRNAの分子的小および機能的特徴を調べることを目的とした。

(方法) *Pg*-EVs中のmiRNAプロファイルを調べるために、マイクロアレイ解析を行った。また、*Pg*-EVsにおけるmiRNAの構成変化が、*Pg*感染による自然免疫レセプターシグナルに依存するか否かをシグナル阻害実験および*in silico*解析によって検討した。さらに、*Pg*感染によってEVs中で変動するmiRNAの分子特性および機能特性を調べるために、miRNAの配列モチーフ解析およびパスウェイ解析を行った。

(結果と考察) *Pg*感染により11種のmiRNAがEVs中で増加していた。それらの中にはmiR-155やmiR-146など既知の歯周病バイオマーカーが含まれていた。このような*Pg*感染によるEVs中のmiRNAの構成変化は、LPS刺激によるmiRNAの構成変化とは全く異なっていた。加えて、*Pg*感染によるmiR-155の発現亢進はTLR4シグナルではなくTLR2シグナルを介して誘導されたことから、TLR2シグナルが*Pg*-EVs中のmiRNA構成に影響を及ぼすことが示唆された。さらに、*Pg*-EVsで増加した11種のmiRNAに共通の配列モチーフが存在する

かどうかを検討したところ、AGAGGGおよびGRGGSGCモチーフが同定された。これらの配列モチーフは、配列長やG+C含量といった点からmiRNAソーティングモチーフと類似していた。また、パスウェイ解析の結果、*Pg*-EVsで増加した11種のmiRNAは免疫応答や炎症反応、ErbBパスウェイに関連していた。特にAGAGGGモチーフを有するmiRNAがこれらのパスウェイと強く関連する可能性が示唆された。

本研究では、*Pg*感染によってEVs中のmiRNA構成がどのように変化するか、また変動したmiRNAがどのような分子的・機能的特徴をもつかを明らかにした。これらの結果は、歯周病における複雑な免疫応答や炎症反応の変化に対する新しい理解をもたらし、新たな歯周病バイオマーカーの同定にも寄与する可能性がある。今後の研究では、特定の配列モチーフがmiRNAの分泌や炎症制御に関与しているかどうかを検討し、歯周病の病態形成機構を明らかにしていきたいと考えている。